



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

“Determinar la correlación de la urticaria crónica y marcadores de autoinmunidad, en los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica que acuden a la consulta externa del Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó”.

Alumno: Dorimar Cristina Brugaletta Matheus

Tutor: Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez

Curso: 2015-2016

RESUMEN/PALABRAS CLAVES

Introducción: La urticaria crónica afecta al 0.5- 1% de la población general; se define por la presencia de lesiones tipo habón que se acompañan o no de angioedema, con una duración mayor a 6 semanas. Se estima que alrededor 30-40% de la urticarias crónicas espontaneas son de origen autoinmune, se asocian a diversas enfermedades y a la presencia de autoanticuerpos circulantes.

Objetivos: Determinar la prevalencia de marcadores de autoinmunidad en los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica y su relación con la duración y gravedad del cuadro.

Diseño y métodos: Se trata de un estudio clínico observacional, retrospectivo, de cohortes llevado a cabo mediante la revisión de las historias clínicas informatizadas, donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica Espontanea que acudieron a consulta externa del servicio de Alergología del Hospital Universitario Vinalopó que cumplen los criterios de inclusión establecidos.

El diagnóstico de urticaria crónica es clínico, todos los pacientes serán sometidos a una detallada anamnesis, se realizaran exploraciones complementarias y pruebas de provocación según protocolo. También se determinara la gravedad del cuadro con el sistema unificado de puntaje de actividad de la urticaria (UAS) propuesto por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), la Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), European Dermatology Forum (EDF) y la Organización Mundial de Alergias (WAO). Los resultados obtenidos se recabaran en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa SPSS Statistics.

Palabras clave

Urticaria crónica, autoinmunidad, prueba del suero autólogo, prueba de liberación de histamina por el basófilo, FceR1a IgE IgE antiperoxidasa, urticaria autoinmune, urticaria espontanea, enfermedades autoinmunes, calidad de vida, escala actividad urticaria. Enfermedades tiroideas.

ABSTRACT / KEYWORDS

Introduction: Chronic urticaria affects 0.5- 1% of the general population; It defined by the presence of lesions wheal type accompanying or not angioedema, with a longer duration to 6 weeks. An estimated 30-40% of chronic hives are spontaneous autoimmune origin.

Objectives: To determine the prevalence of markers of autoimmunity in patients diagnosed with Chronic Urticaria and its relation to the duration and severity.

Design and Methods: This is a retrospective, observational clinical cohort study conducted by reviewing health records, where all patients with a diagnosis of Chronic Urticaria Spontaneous attending outpatient service Allergology University hospital Vinalopó that meet the inclusion criteria.

The diagnosis of chronic urticaria is clinical, all patients will undergo a detailed clinical history, complementary tests and challenge tests were carried out according to protocol. the severity of symptoms was also determined with the method proposed by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) unified scoring system activity urticaria (UAS), the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), European Dermatology Forum (EDF) and the World Allergy Organization (WAO). The results would be sought in a database program developed in Excel for further analysis using the SPSS program.

Keywords

Chronic urticaria, autoimmunity, autologous serum test, basophil histamine release test, FcεRIα IgE, IgE antiperoxidase, autoimmune Urticaria; spontaneous urticaria, autoimmune diseases, Urticaria activity score; chronic urticaria quality life; thyroid diseases.

INDICE

- **Aspectos preliminares:**
 - RESUMEN/ PALABRAS CLAVE.....2
 - ABSTRACT / KEY WORDS.....3
 - ABREVIATURAS.....5

- **Cuerpo del TFM:**
 - INTRODUCCION.....6
 - ◆ Justificación.....7
 - ◆ Identificación del problema8
 - ◆ Estado actual del tema.....9
 - HIPOTESIS.....10
 - OBJETIVOS.....10
 - METODOLOGIA..... 11
 - ◆ Diseño.....11
 - ◆ Sujetos.....11
 - ◆ Tamaño muestra.....12
 - ◆ Variables a estudio.....12
 - ◆ Recogida de variables.....14
 - ◆ Análisis de Datos.....15
 - ◆ Dificultades y Limitaciones.....16
 - ASPECTOS ETICOS.....16
 - PLAN DE TRABAJO.....18
 - APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....21
 - CONFLICTO DE INTERESES.....21
 - FINANCIACIÓN.....21
 - AGRADECIMIENTOS.....21

- Bibliografía.....22

- Anexos25

ABREVIATURAS

UC	Urticaria crónica
UCE	Urticaria crónica espontánea
UCA	Urticaria crónica autoinmune
ASST	Test del suero autólogo
Anti TPO	Anticuerpos Anti-tiroperoxidasa
AntiTG	Anticuerpos Anti-tiroglobulina
ANA	Anticuerpos antinucleares
FR	Factor reumatoide
tTG	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA
AGA	Anticuerpos antigliadina
Anti-DNA	Anticuerpos Anti DNA doble cadena
aACL	Anticuerpos anticardiolipinas
APCA	anticuerpos anti-células parietales
AntiH1	antihistamínicos H1
VSG	Velocidad de sedimentación globular
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
T4	Tiroxina
T3	Triyodotironina
C3	Proteína del complemento C3
C4	Proteína del complemento C4
C1 INH	inhibidor de C1 esterasa
AEH	Angioedema hereditario
UAS/UAS7	Cuestionario Puntaje de actividad de la urticaria
CU-Q2oLS	Cuestionario de calidad de vida para urticaria crónica

INTRODUCCIÓN

La urticaria es una enfermedad común caracterizada por la aparición de lesiones cutáneas tipo habón, típicamente pruriginosas, evanescentes (desaparecen entre 1 a 24 horas), que se acompañan o no de angioedema. Se clasifica según su duración en aguda (menor de 6 semanas) o crónica (mayor de 6 semanas)^{1,2}.

La urticaria crónica se manifiesta como episodios recurrentes de urticaria con una duración de al menos 6 semanas en que los brotes ocurren diariamente o están presentes con una frecuencia mayor de dos veces/semana^[3]. Se clasifica en Urticaria crónica espontánea (UCE), o urticaria crónica inducible por estímulos físicos (ver anexos: Tabla 1), según sus condiciones individuales se enumeran los siguientes subgrupos en función de etiopatogenia subyacente: UCE de causa conocida, UCE desconocida o según mecanismo de inducción^{1,4}.

La prevalencia de la UCE es 0,5 % a 1 % en la población general^{5,6}, aunque todos los grupos etarios pueden ser afectados, tiene un pico de máxima incidencia entre los 20 y 40 años de edad, siendo más común en las mujeres con una relación 2:1^{6,7}. Se asocia a angioedema en el 33% -66 % de los casos⁸. Su curso se caracteriza típicamente por exacerbaciones y remisiones, generalmente tiene una duración entre 1 a 5 años, pero puede ser más prolongada (> 5 años) entre el 14% de los individuos afectados⁹, relacionándose con mayor severidad del cuadro¹⁰, angioedema concurrente, en combinación con urticaria física o con una prueba positiva de suero autólogo (Auto-reactividad).

La calidad de vida de las personas que padecen UCE se ve gravemente afectada por la intensidad de los síntomas así como su súbita aparición, alterando su vida diaria, producen privación de sueño, influyen en el rendimiento y concentración afectando la vida laboral y/o escolar, las relaciones sociales, constituyendo la mayor fuente de estrés, generando un gran impacto emocional y psicológico en el paciente, que puede contribuir a desarrollar estados de ansiedad y depresión. De las enfermedades dermatológicas, esta es la que más merma la calidad de vida y el resultado de algunos estudios la comparan a la de una persona con enfermedad coronaria grave a la espera

de un bypass ^{11,12}. También tiene un alto impacto en la sociedad, en términos de atención médica, ocasionando costos tanto directos como indirectos (ver anexos Tabla 2) ¹³.

Justificación

Se cree que más de la mitad de todos los casos de UCE que es causada por un mecanismo autoinmune¹⁴. Alrededor del 50% de los pacientes con UCE tienen autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y con menor frecuencia, por autoanticuerpos anti-IgE^{15,16}, lo que conduce a la activación de mastocitos y basófilos, generando la liberación de histamina y otros mediadores pro-inflamatorios, estos autoanticuerpos definen la denominada Urticaria crónica autoinmune (UCA).

El test del suero autólogo (ASST) es útil para el rastreo in vivo de la presencia de autoanticuerpos en el suero de pacientes afectados de UCE capaces de liberar histamina. Tiene una sensibilidad y especificidad del 80 %. ¹⁷. Por lo tanto puede ser empleada como una prueba clínica predictiva para el diagnóstico de sospecha clínica de casos de urticaria autoinmune o por lo menos un subgrupo de pacientes con urticaria crónica que tienen más probabilidades de tener una causa endógena motivo de su enfermedad^{17,18}.

La Urticaria crónica autoinmune se caracteriza por tener una mayor gravedad, cursar con síntomas sistémicos y se asocia con otras enfermedades autoinmunes^{19,20} como: enfermedades tiroideas, enfermedad celíaca, síndrome Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes tipo 1.

En el propósito de este trabajo consiste en determinar la presencia de Marcadores de autoinmunidad tales como: test de suero autólogo (ASST), AntiTPO, Anti tiroglobulina, ANA, C3 Y C4, Factor reumatoide, y la coexistencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con diagnóstico de UCE, lo cual nos permitirá conocer mejor la enfermedad, tener un diagnostico etiológico dentro de UC, correlacionar con la gravedad y duración de la misma y mejorar el enfoque

terapéutico beneficiándose de terapias alternativas iniciales a los antihistamínicos que permitirán un mejor control y a su vez mejorar la calidad de vida del paciente.

Identificación del problema o de las hipótesis de Partida

Recientemente, un panel de expertos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EACCI), publicó una revisión de la evidencia sobre los datos de laboratorio y estudios clínicos en el subgrupo de pacientes con UCE disponible en la literatura. Se consideró si existía suficiente evidencia tanto directa, como indirecta y circunstancial, para definir a la UCE como una enfermedad autoinmune y/o avalar su etiología autoinmune²¹.

La patología tiroidea es la condición autoinmune que ha sido más estudiada en relación a la UC a partir de los primeros informes realizados por Leznoff y Sussman en la década del 80^{22,23}. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo se encuentran presentes en el 10% y 2.6% de los pacientes con UCE, respectivamente. Estos porcentajes son significativamente más frecuentes que en la población general (2.2 y 0.5%, respectivamente) ^[24]. Los pacientes que tienen asociadas ambas enfermedades, tiroiditis autoinmune y UCE, generalmente tienen una urticaria más grave y más prolongada²³.

Si bien existen diferentes hipótesis, el mecanismo de esa asociación aún se desconoce. Algunos autores han sugerido que el tratamiento con levotiroxina en pacientes con tiroiditis autoinmune y UCE podría reducir significativamente la sintomatología cutánea así como la respuesta inflamatoria en muchas otras enfermedades crónicas asociadas a la tiroiditis²⁵.

Los pacientes con UCE con una prueba ASST positiva tienen más probabilidades de padecer enfermedades autoinmunes, cursan con una enfermedad más prolongada y pueden ser menos sensibles al tratamiento con antihistamínicos H1 que aquéllos con prueba ASST negativa^{26, 27}.

Las enfermedades autoinmunes que se asocian con mayor frecuencia a los pacientes con diagnóstico de UCE incluyen: Artritis reumatoide, Lupus eritematoso

sistémico, vitíligo, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Sjörgen, diabetes mellitus tipo 1^{7,29, 30}. Existen estudios que reflejan que se puede presentar la UCE como la primera manifestación clínica de la enfermedad^{22, 7,31} y que la urticaria puede preceder a los síntomas de estas enfermedades durante varios años^{16, 30,32}.

Estado actual del tema

Existen datos limitados en relación los procesos autoinmunes relacionados con la UCE, la mayoría de los estudios incluyen pequeñas series de paciente, casos clínicos, o estudios que relacionan la UC con una patología en específico, como por ejemplo enfermedades tiroideas, enfermedad celiaca, enfermedades reumatológicas, inflamatorias, etc. Y/o solo con un marcador específico de autoinmunidad.

En las siguientes tablas (3,4,5) se resumen algunos de los estudios clínicos publicados destacados sobre este tema. (Anexo 3).

Tabla 3. Asociación entre Positividad de la Prueba del suero autólogo en la duración y gravedad de la Urticaria crónica

Autores	Año	Nº Pacientes	Parámetros	Asociación entre Parámetros y gravedad UCE
Bajaj et al. ³³	2008	90	ASST	Asociación significativa.
Belot et al. ³⁴	2010	74	ASST	No asociación.
Kessel et al. ³⁵	2010	203	ASST	Asociación significativa.
Vohra et al. ³⁶	2011	100	ASST	Asociación significativa.
Alyasin et al. ³⁷	2011	69	ASST	Asociación significativa
Kocaturk et al. ³⁸	2011	70	ASST	No asociación
Dionigi P. et al. ³²	2015	100	ASST	Asociación significativa
Ye YM, et al. ³⁹	2016	75	ASST	Asociación significativa.

ASST: Test de suero autólogo

HIPÓTESIS:

En los pacientes con UCE el diagnóstico etiológico puede demostrarse en una minoría de pacientes a pesar de una historia clínica detallada y de los exámenes de rutina que se solicitan. En más de la mitad de los casos de UCE se cree que se producen por un mecanismo autoinmune, principalmente autoanticuerpos contra el receptor (FcRI de alta afinidad de la IgE).

En el presente estudio se pretende apoyar la etiología autoinmune de la UCE a través de la presencia de marcadores de autoinmunidad y demostrar su correlación con una mayor duración y gravedad del cuadro clínico.

Objetivo principal

Determinar la prevalencia de marcadores de autoinmunidad en los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica espontánea y su relación con la duración y gravedad del cuadro.

Objetivos específicos

- Determinar las características clínicas y epidemiológicas (Edad, sexo, distribuciones de las lesiones, los estímulos físicos precipitantes, síntomas asociados, factores desencadenantes y otras patologías) en los pacientes con UCE.
- Determinar la asociación de la Urticaria crónica con otras enfermedades autoinmunes.
- Determinar la gravedad del cuadro de UCE con el sistema unificado de puntaje de actividad de la urticaria UAS7 (Urticaria activity score).
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes con UCE por medio del cuestionario de urticaria crónica CU-Q2oL.
- Determinar la duración de cuadro.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se trata de un estudio clínico observacional, retrospectivo, de cohortes llevado a cabo mediante la revisión de las historias clínicas informatizadas, donde se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica Espontánea.

LUGAR

Consulta externa del Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante.

TIEMPO DE EJECUCIÓN

La duración global del estudio se estima en 2 años, desde la recogida de los datos en la historia clínica, resultados de pruebas complementarias según protocolo de diagnóstico de UCE, seguimiento para ver evolución y valorar respuesta clínica al tratamiento pautado. Se pretende realizar este estudio en el periodo comprendido entre 01 de Octubre de 2016 y 30 de Septiembre de 2018.

SUJETOS DEL ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica que asistan a la consulta externa de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó en el periodo comprendido entre 01 de Octubre de 2016 y 30 de Septiembre de 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea y Prueba cutánea suero autólogo realizada y que continúan revisiones médicas en las consultas del Servicio de Alergología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyen a los pacientes Menores de 14 años, embarazadas y pacientes con diagnóstico de: urticaria- vasculitis demostrada por biopsia, angioedema hereditario o adquirido, y urticaria aguda.

NÚMERO Y MUESTRO:

El tamaño muestral se determinó por estimación de proporción para una población infinita, con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 3% y con una prevalencia estimada de UCE del 1% de la población general. (Ver anexo 3).

En el presente estudio el tamaño de la muestra corresponde a los pacientes con diagnóstico de Urticaria crónica espontánea que acuden a la consulta de Alergología en el lapso de tiempo establecido para el proyecto, con un mínimo de 50 pacientes (los cuales incluyen 15% proporción de pérdidas esperadas).

VARIABLES A ESTUDIO

Variables clínico- epidemiológicas.

- Edad: variable cuantitativa discreta de intervalo.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica (varón: 0, mujer: 1).
- Duración:
 - ≤ 2 años: 1; 3 – 4 años: 2; ≥ 5 años: 3.
- Distribuciones de las lesiones:
 - Localizadas: 1, Regional: 2, Generalizadas: 3.
- Estímulos físicos precipitantes
 - Frio: 1, Calor: 2, Presión: 3
- Síntomas asociados:
 - Dolor articular: 1, Cefalea: 2, Náuseas: 3, Vómitos: 4, Fiebre: 5.
- Factores desencadenantes:
 - Antiinflamatorios: 1, Productos cosméticos: 2, Ciclo menstrual: 3, Hábito tabáquico: 4. Estrés: 5,
- Asociación Angioedema: variable Nominal
 - SI: 1, NO: 2.

2) Variables indicadoras de asociación a otras enfermedades:

- Antecedentes Personales de Alergia: variable Nominal
 - SI: 1; NO: 2

- Antecedente Personales: Variable Nominal
 - Enfermedades Tiroideas: SI: 1; NO: 2
 - LES SI: 1; NO: 2
 - AR: Fibromialgia SI: 1; NO: 2
 - Celiaquía: SI: 1; NO: 2
 - Síndrome de Sjögren: SI: 1; NO: 2
 - Enfermedades psiquiátricas: SI: 1; NO: 2
 - Otras: SI: 1; NO: 2

3) Variables indicadoras de Autoinmunidad:

- Valores de TSH: cuantitativa ordinal.
- Valores de T4L: cuantitativa ordinal.
- Alteración de la función tiroidea:
 - Hipotiroidismo clínico: 0, hipertiroidismo clínico: 1, hipotiroidismo subclínico: 2, hipertiroidismo subclínico: 3, función tiroidea normal: 4.
- Valores Anti-TPO, Anti-TG: cuantitativa ordinal.
- Valores de FR: cuantitativa Ordinal.
- Valores de ANA: cuantitativa ordinal
- Prueba del suero Autólogo: Nominal
 - Positiva: 1, Negativa: 2.

4) Variables indicadoras de la Actividad Urticaria (Severidad):

Cuestionario UAS7 (Puntaje 0-42 ptos): Cuantitativa

- Controlada (<6 ptos): 1
- Parcialmente controlada (6-16 ptos): 2
- Mal controlada (>16 ptos): 3

5) Variables indicadora de Calidad de Vida:

- Cuestionario de calidad de vida CU-LQ2: cuantitativa ordinal

PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

La fuente de información en este estudio provendrá de la revisión de las historias clínicas informatizadas de los pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea que asistieron a la consulta externa de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó en el periodo de tiempo estimado previamente.

El diagnóstico de urticaria crónica es clínico, definido por la presencia de habones, angioedema o ambos, de duración mayor de seis semanas sin un factor desencadenante claro; todos los pacientes serán sometidos a una detallada anamnesis sobre los estímulos físicos precipitantes, los síntomas asociados, los factores desencadenantes, antecedentes familiares y personales de atopia y presencia de otras enfermedades sistémicas, con énfasis en enfermedad tiroidea y necesidad de medicamentos para controlar sus síntomas, toda esta información se recogerá en la Hoja de recogida de Datos (Anexo 5).

A todos los pacientes se les realizarán exploraciones complementarias y pruebas de provocación según protocolo en función de la anamnesis (Anexo 6).

Se determinará la gravedad del cuadro con el sistema unificado de puntaje de actividad de la urticaria UAS – UAS7 (Anexo 7), propuesto por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), la Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), European Dermatology Fórum (EDF) y la Organización Mundial de Alergias (WAO) que evalúa las principales características de la enfermedad: prurito, presencia y número de ronchas (Habones), con una escala de puntuación según la intensidad de los síntomas (0-3 puntos), se suma el score diario con un puntaje total que oscila de 0-6 puntos y semanal entre 0- 42 puntos.

También se determinará la calidad de los pacientes utilizando el cuestionario específico CU-Q2oL⁽⁴¹⁾ para pacientes con urticaria crónica (Anexo 8); consta de 23 preguntas o ítems agrupados en 6 categorías: Prurito o picor (2 ítems), Angioedema o Hinchazón (2 ítems), actividades de la vida (6 ítems), alteraciones del sueño (5 ítems), limitaciones (3 ítems) y apariencia (5 ítems).

Prueba del suero autólogo

La prueba del suero autólogo es útil para el rastreo in vivo de la presencia de autoanticuerpos en el suero de pacientes afectados de urticaria crónica capaces de liberar histamina. Tiene una sensibilidad y especificidad del 80 %. Se basa en poner en contacto proteínas intravasculares de elevado peso molecular al contacto directo con mastocitos extravasculares.

El suero a probar se obtiene de sangre recogida en un tubo sin aditivos, reposada a temperatura ambiente (15 min) y posteriormente centrifugada a 3500 revoluciones por minuto durante un lapso de 15 min. Se inyectan 0.05 ml de suero intradérmicamente en la zona volar del antebrazo (evitando las zonas donde 24 h antes había habones). El control positivo es histamina y el negativo solución salina isotónica. La prueba se valora como positiva si se produce un habón en el punto de inyección de 1,5 mm de diámetro superior a la reacción observada en el punto de inoculación del suero salino, en la lectura practicada a los 30 min.

Los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa SPSS Statistics.

ANALISIS ESTADISTICOS

Se realizara un análisis descriptivo utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y, para la variable edad, se indagara sobre la distribución con la prueba de Shapiro-Wilks. Para las variables continuas se utilizara la media y desviación estándar como medida de resumen. Las tasas de prevalencia se mostraran como porcentajes.

Se hará un análisis comparativo de los perfiles autoinmunes entre los subgrupos de pacientes con UCE controlados, parcialmente controlados y mal controlados, se utilizara el test de Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, cuando se incumplan los requisitos para la utilización del primero, considerando un valor de $p < 0.05$, estadísticamente significativo. También se determinará la odds ratios para diversas combinaciones de los marcadores inmunológicos para las asociaciones con curso de la Urticaria crónica. Todos los análisis estadísticos se realizaran con el programa estadístico SPSS versión 21.0 para Windows.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio obedecen principalmente a:

- **Carácter observacional:** a diferencia de los ensayos clínicos, en los estudios observacionales las diferencias que se encuentren entre grupos pueden ser debidas a muchos factores y no solo a la comparación de interés y los errores también son más frecuentes.
- **Falta de comparación con un grupo control (Sin UCE),** lo cual nos permitiría corroborar que los resultados obtenidos son relevantes o difieren de la población general.
- **Perdidas de seguimiento de los pacientes durante el periodo del estudio.**

Existe evidencia científica de que la UCE puede ser la primera manifestación de una enfermedad autoinmune, con un periodo de latencia de aparición del resto de síntomas o diagnóstico de hasta de 10 años, el lapso establecido para seguimiento en nuestro estudio es de dos años, por lo cual no se podrá verificar a largo plazo si aquellos pacientes con positividad de un marcador inmunológico de los estudiados desarrollen la enfermedad.

Para completar el estudio de inmunidad en UCE también sería necesario añadir al protocolo de pruebas el Test estimulación de basófilos, el cual comprueba in vitro la actividad liberadora de histamina del suero de los pacientes con prueba del suero autólogo positiva estudiando su capacidad de liberar histamina por el basófilo. Esta prueba no se realiza en nuestro centro hospitalario ni existe en la actualidad un convenio de derivación a un centro externo concertado para su realización.

ASPECTOS ÉTICOS:

Nuestro estudio, por ser realizado en seres humanos, se basa en el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. El presente proyecto de investigación está basado en la revisión de la historia clínica informatizada del paciente registrado en el Sistema informático Florence clínico.

Los pacientes no serán sometidos a pruebas complementarias diferentes a las solicitadas en la práctica médica habitual, dentro del protocolo del servicio de

alergología del Hospital Vinalopó para el estudio y diagnóstico de Urticaria crónica. Tampoco se les realizara ninguna consulta médica adicional, destinada para esta investigación, pero sí asistirán a los controles médicos programados según el criterio de su médico especialista.

Se solicitará autorización del Comité de Ética e Investigación de la institución. El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos, recogidas en la Declaración de Helsinki sobre ensayos clínicos (Edimburg 2000)⁴², siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español bajo las normas éticas recogidas por el código Deontológico del Consejo General de Colegios de Médicos de España.

El proyecto será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario del Vinalopó.

Todos los pacientes deberán firmar previamente un consentimiento informado (Anexo 9).



PLAN DE TRABAJO

- 1) 15 Junio- Septiembre 2016, revisión bibliográfica, elaboración de un protocolo de Investigación de Urticaria Crónica Espontanea, realización Hoja de recogida de datos y base de datos Excel. Entrenamiento del personal de enfermería para realización de ASST.
- 1) 01 Octubre 2016 al 30 Septiembre 2018: Inicio consulta especializada de UCE los días martes y jueves para todos los facultativos especialistas del servicio de alergia, recolección de datos e introducirlos dentro de la Base de datos Excel.
- 2) 01 Octubre a Diciembre 2018: Realizar análisis estadísticos, revisión y preparación de los resultados. Redacción y revisión de manuscrito para su publicación.

Las fechas previstas están sujetas a modificaciones, dependiendo de la aprobación del Comité de Ética e Investigación.

Investigador Principal y Promotora	Investigador colaborador
Dra. Dorimar C. Brugaletta Matheus Facultativo Especialista Alergología Calle Tónico Sansano Mora, 14, 03293 Elche, Alicante Teléfono: 966679838	Dra. Mónica Antón Girones Jefe de sección del Servicio de Alergología Calle Tónico Sansano Mora, 14, 03293 Elche, Alicante Teléfono: 966679838

Distribución de tareas del equipo investigador

Investigadora Principal y Promotora del estudio:

- Deberá cumplir todos los requisitos del protocolo de estudio y se responsabilizará de que la información sea exacta, veraz y se obtenga de la forma indicada por el protocolo.
- Velará para que todo el equipo investigador y personal implicado en el estudio clínico trabaje según la legislación aplicable y bajo la guía de la buena práctica clínica.
- Asegurarse de que todas las personas involucradas en el proyecto de investigación estén debidamente informadas del protocolo, sus deberes y funciones.
- Realizar búsqueda bibliográfica, crear hoja de recogida de datos, Base de datos Excel y realizar análisis estadístico de los resultados obtenidos.
- Cumplimentar formulario de recolección de datos, actualizar periódicamente base de datos Excel creada con los resultados de laboratorios, pruebas complementarias, cuestionarios realizados.
- Redacción del manuscrito final del proyecto de investigación.

Investigador Colaborador:

- Cumplir los requisitos exigidos en el protocolo clínico, y seguir las guías de la buena práctica clínica.
- Complimentar formulario de recolección de datos, actualizar periódicamente base de datos Excel creada con los resultados de laboratorios, pruebas complementarias, cuestionarios realizados.
- Revisión de resultados de Análisis estadístico y de manuscrito final del proyecto de investigación.

Manejo de Datos y Confidencialidad

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal⁴³, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En la hoja de recogida de datos figurará un código asignado, que se relacionará con el número de historia clínica en un listado independiente. Toda la información de los pacientes será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad bajo clave de acceso restringida al investigador principal, en la Sección de Alergia.

Planes para la difusión y condiciones de publicación de los resultados

El presente estudio clínico es parte del Trabajo de Final del Máster en Investigación y Medicina Clínica, pudiendo ser el mismo más adelante proyecto de tesis.

Los resultados obtenidos como consecuencia del estudio serán revisados y discutidos por el equipo investigador para su posterior divulgación, bien sean en forma de conferencia, comunicación a congreso o publicación.

La autoría de las publicaciones resultantes de este estudio se establecerá basándose en directrices sobre autoría, como las descritas en los Requisitos Uniformes para los Originales Presentados a Revistas Biomédicas, que señalan que los autores mencionados deben haber contribuido de manera importante al diseño del estudio o al análisis e interpretación de los datos, haber efectuado una revisión crítica del trabajo y haber aprobado la versión final.

Cronograma de Actividades

		2016		2017			2018		
		Jun.- Sept.	Oct.- Dic.	Ene.- Abril	Mayo- Junio	Julio- Diciem.	Ene. - Mayo	Junio- Sept.	Oct. - Dic.
Fase previa al proyecto	Revisión bibliográfica								
	Elaboración protocolo								
	Elaboración hoja de recogida de datos								
	Instrucción Enfermería Pruebas ASST								
Proyecto de Investigación	Constitución del equipo								
	Identificación de necesidades y problemas								
	Apertura consulta especializada UCE								
	Recolección de datos								
	Evaluación del proceso y reunión del equipo								
Análisis y resultados	Análisis estadístico preliminar (12m) y final (24m)								
	Revisión de resultados preliminar (12m) y final (24m)								
	Discusión de Resultados con el Equipo								
	Redacción final del Proyecto investigación								
	Preparación manuscrito para publicación								

Utilidad y aplicabilidad práctica

El presente estudio permitirá demostrar que la presencia de biomarcadores autoinmunes positivos en los pacientes con UCE puede tener implicaciones relevantes en la gravedad y el curso de la enfermedad, lo cual permite mejorar el enfoque clínico, beneficiándose de terapias alternativas iniciales a los antihistamínicos que permitirán un mejor control y a su vez mejorar la calidad de vida.

Los hallazgos obtenidos tienen el propósito de generar hipótesis comprobables para futuros estudios incorporando medidas adicionales en los algoritmos de evaluación de los pacientes con UCE mal controlada y tratamientos estandarizados para confirmar estos hallazgos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este proyecto de investigación.

Agradecimientos:

A todo el servicio de Alergología, incluido el personal médico y enfermería por su implicación y colaboración en este proyecto.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G., et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7): 868–887.
2. Powel RJ, Du Toit G, Siddique N, et al., British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 631-50.
3. Maurer M. Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168(2): 455-456.
4. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015; 11:7. doi: 10.1186/s13223-015-0072-2
5. Zuberbier T, Balke M, Worm M et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 869 –73.
6. Gaig P, Olona M, Munoz L, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14: 214–20.
7. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012. 129(5): 1307-13.
8. Bernstein J, Lang D, Khan D et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1270–7.
9. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004. 59(8): 869-73.
10. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161: 197–204.
11. Maurer, M. Weller K. Bindslev-Jensen, C. Giménez-Arnau, A. Bousquet, P. Bousquet, J. Canonica, G.W. Church, M.K. Godse, K.V. Gratan, C.E.H. Greaves, M.W. Hide, M. Kalogeromitros, D. Kaplan, A.P. Saini, S.S. Zhu, X.J. Zuberbier, R. T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011; 66: 317–330.
12. Cavariani S. Parise F. M.R. Amante M. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(5): 565-569.
13. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 35-9.

14. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39 (6): 777-87.
15. Ferrer Marta. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* (2015) 5:30. DOI 10.1186/s13601-015-0074-7.
16. Stitt JM, Dreskin SC. Urticaria and autoimmunity: where are we now? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 555-562.
17. Konstantinou G, Asero R, Maurer M, Sabroe R, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA (2) LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009; 64(9):1256-6.
18. Sajedi V, Movahedi M, Aghamohamadi A, et al. Comparison between sensitivity of autologous skin serum test and autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria for detection of antibody against IgE or IgE receptor. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011; 10(2): 111.
19. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett*. 2013; 18 (7):5-9.
20. Darlenski R, Jana Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32, 420–423.
21. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013; 68: 27-36.
22. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 645-57.
23. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 408-12.
24. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticiello L, et al. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response. *Allergy*. 2005; 60; 489-93.
25. Missaka RF, Penatti HC, Silveiras MR, et al. Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2012; 130(5):294-8.
26. Aktar S, Necmettin N, Uce-Ozkol H, et al. The relation of autologous serum and plasma skin test results with urticarial activity score, sex and age in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015; 32(3): 173–178.
27. Kocaturk E, Kavala M, Kural E, et al. Autologous serum skin test versus autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and antithyroid antibodies. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 339–343.
28. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, Ardoin SP, Phillips G, Ogbogu PU. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110:29-33

29. Di Lorenzo G, Leto-Barone M, La Piana S, et al. Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease. A revision of literature. *Clin Exp Med*. 2013; 13: 159-64.
30. Viswanathan RK, BiagtanMJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108:337-41.
31. Darlenski R, Kazandjieva K, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014; 32:420-3.
32. Dionigi PCL, et al. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol*. 2016. doi: 10.1016/j.aller.2015.10.004.
33. Bajaj AK, Saraswat A, Upadhyay A, et al. Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74: 109-113.
34. Belot V, Desbois I, Martin L, et al. Assessment of the usefulness of autologous serum skin testing in chronic urticaria: a retrospective single-centre study of 74 patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137: 444-450.
35. Kessel A, Helou W, Bamberger E, et al. Elevated serum total IgE: a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 153: 288-293.
36. Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK, Shanker V: Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients having positive versus negative autologous serum skin test: a study of 100 Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77: 156-159.
37. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, et al. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J*. 2011; 104: 111-115.
38. Kocaturk E, Kavala M, Kural E, et al: Autologous serum skin test versus autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and antithyroid antibodies. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 339-343.
39. Ye YM, Park JW, Kim SH, et al. Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Mar; 8(2):115-123
40. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2015; 48(3): 804-10.
41. Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(2):80-6.
42. World Medical Association WG/DoH/Jan 2004. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
43. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, núm. 298, del 14/12/1999.



UNIVERSITAS
ANEXOS
Miguel Hernández

Anexo 1. Tabla 1. Clasificación y Nomenclatura de la Urticaria crónica

Chronic urticaria (CU)	
Chronic spontaneous urticaria (CSU)	Chronic inducible urticaria (CINDU)
CSU due to known causes ^a	Physical urticarias
	Symptomatic dermographism ^b
	Cold urticaria ^c
	Delayed pressure urticaria ^d
	Solar urticaria
	Heat urticaria ^e
CSU due to unknown cause	Vibratory angio-oedema
	Cholinergic urticaria
	Contact urticaria ^f
	Aquagenic urticaria

Based on the current European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF) and World Allergy Organization (WAO) guidelines for urticaria.¹ ^aKnown causes for chronic spontaneous urticaria include, for example, autoimmunity as defined by the presence of mast cell-activating autoantibodies.⁷ For more information on other factors, such as infection, food components, stress or fatigue as underlying causes, aggravating factors or eliciting triggers, alone or in combination, see references 1 and 2. ^bAlso called urticaria factitia. ^cAlso called cold contact urticaria. ^dAlso called pressure urticaria. ^eAlso called heat contact urticaria. ^fIt is recognized that most cases of contact urticaria will present acutely, especially allergic contact urticaria, which is usually recognized very early.

Tabla 2. Costos directos e indirectos de la urticaria crónica

Costos Directos:

- Hospitalización
- Visitas al servicio de Urgencias.
- Costos de atención médica.
- Costos de atención paramédica.
- Medicación.

Costos Indirectos:

- Ausentismo escolar y Laboral.
- Incapacidad.
- Retiro anticipado
- Mortalidad.
- Calidad de vida.

(Costos Intangibles)



ANEXO 3. Tabla 4. Revisión Bibliográfica de los estudios más relevantes sobre UCE Y Autoinmunidad

Autor	Año	Tipo de Estudio	Objetivos	Población	Parámetros estudiados	Resultados
<p>Viswanathan R. et al.^[31]</p> <p>Maccabi Healthcare Services (MHS)</p> <p>Israel</p>	<p>2012</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectivo entre: 01/10/2007 y 30/09/2009.</p>	<p>Determinar el papel de los marcadores de autoinmunidad en los pacientes con diagnóstico de Urticaria crónica.</p>	<p>N: 195</p> <p>Pacientes controlados con AntiH1. 122(63%)</p> <p>Pacientes refractarios 68 (35%)</p> <p>UCE: n: 12778</p> <p>Control: n:10714</p>	<p>Marcadores serológicos: AntiTPO. AntiTG ANA</p> <p><u>Antecedentes personales</u> -Hipotiroidismo -Hipertiroidismo -Lupus eritematoso sistémico. -Artritis reumatoide. -Enfermedad celíaca. -Diabetes mellitus tipo 1 -Síndrome de Sjogren.</p> <p>Marcadores serológicos: -AntiTPO. AntiTG -ANA, FR -tTG / AGA / Anti-DNA -aACL / APCA.</p>	<p>Prevalencia biomarcadores con resultado Positivo: ANA: 34%, AntiTG: 8%; AntiTPO: 30%.</p> <p>ANA Positivos: Título 1:160 en 14 pacientes, 1:320 en 12 pacientes; >1:320: 11 pacientes En los pacientes con títulos de ANA positivos el 50% fue refractario al tratamiento en comparación con 30 % de aquellos con títulos de ANA negativos.</p> <p>Destacan de forma significativamente estadística las siguientes combinaciones de biomarcadores autoinmunes asociados con la gravedad de la enfermedad: ANA, AntiTPO: OR: 2.7; ANA, AntiTG: OR de 3.1 ANA, AntiTG, AntiTPO OR: 3.1.</p> <p>-La patología tiroidea fue la asociación más frecuente: Hipotiroidismo (10%) y el hipertiroidismo (2,6%), significativamente más frecuente que en el grupo de control y que en el 2,2% y 0,5 % reportado en la población general. -Los AntiTPO y AntiTG fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con UCE 8.1% y 1,99% En los pacientes con UCE Eutiroideos los AntiTG fueron positivos en 74 pacientes y los AntiTPO en 312, frente a los Eutiroideos del grupo control con 6 Y 1 respectivamente. <u>Asociación de UCE con otras enfermedades Autoinmunes:</u> - Artritis Reumatoide: la OR fue 13.25 (p<.0005) - Diabetes Mellitus tipo 1: La OR fue 7 (p <.0005) - Síndrome de Sjogren: La OR fue 23.30 (p <.0005) - Enfermedad celíaca: La OR fue 57.8 (p <.0005) -Lupus eritematoso sistémico La OR fue 26.71 (p <.0005)</p>
<p>Confino-Cohen et al.^[7]</p>	<p>2013</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectivo entre: 01/01/1993 y 01/03/2010.</p>	<p>Caracterizar la asociación entre la Urticaria crónica espontánea y enfermedades autoinmunes y con marcadores serológicos inmunológicos.</p>			

UCE: Urticaria crónica espontánea; **Anti TPO:** Anticuerpos Anti-tiroperoxidasa, **AntiTG:** Anticuerpos Anti-tiroglobulina; **ANA:** Anticuerpos antinucleares; **FR:** factor reumatoide; **tTG:** anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA; **AGA:** anticuerpos antigliadina; **Anti-DNA:** Anticuerpos Anti DNA doble cadena; **aACL** anticuerpos anticardiolipinas; **APCA:** anticuerpos anti-células parietales. **AntiH1:** antihistamínicos H1

ANEXO 4. Tabla 5. Revisión Bibliográfica de los estudios más relevantes sobre UCE Y Autoinmunidad

Autor	Año	Tipo de Estudio	Objetivos	Población	Parámetros estudiados	Resultados
Feng X. et al ^[40]	2015	<p>Meta análisis</p> <p>Se incluyeron 20 estudios de casos y controles sobre la relación entre la autoinmunidad tiroidea y la urticaria crónica.</p>	<p>Combinar datos primarios de todos los estudios pertinentes para obtener estimaciones fiables de las asociaciones entre los anticuerpos antitiroideos y la urticaria crónica</p>	<p><u>UCE:</u> N: 14.203</p> <p><u>Control:</u> N:12339</p>	<p>Marcadores serológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AntiTG - TMAb - AntiTPO 	<p>- La prevalencia de autoanticuerpos tiroideos positivos fue mayor en los pacientes con UCE que en el grupo control</p> <p>AntiTG: OR 6,55 (IC 95 % 3,19-13,42); p: 0,00001 ; I2 = 67 % TMAb : OR 4.51 (IC 95%: 2,78 -7,33); p: 0,00001 ; I2 = 47 % AntiTPO: OR: 8,71. (IC 95 % 6,89-11,01); p: 0,00001 ; I2 = 20 %</p> <p>- Se demuestra que la prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos en pacientes con UCE es mayor que en grupo control, lo cual sugiere que la urticaria puede estar asociada a un incremento del riesgo de padecer una patología tiroidea autoinmune.</p>

AntiTPO: Anticuerpos Anti-tiroperoxidasa, **AntiTG:** Anticuerpos Anti-tiroglobulina; **TMAb:** Anticuerpos microsomales.

Anexo 5.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE UCE (URTICARIA CRONICA ESPONTANEA)		Código																
Iniciales	Edad:	UCE																
SIP:	Sexo: V:___ M:___	UCE___																
<p>Desde cuando presenta Urticaria: ≤ 2 años: 3 – 4 años:..... ≥ 5 años:.....</p> <p>Distribución de las ronchas ó habones: Generalizada:..... Regional:..... Localizada:.....</p> <p>Cuando presenta la Lesiones Mañana:..... Tarde:..... Noche:.....</p> <p>¿Relación con días Laborables? SI NO ¿Relación con Fines de semana? SI NO ¿Relación con el estrés? SI NO ¿Relación con Épocas del año (Estaciones)? SI NO</p> <p>¿Cual / cuáles?</p> <p>¿Presenta otras lesiones? SI NO ¿Presenta dolor o quemazón? SI NO ¿Antecedentes personales de Urticaria? SI NO</p> <p>¿Se asocia algunos de estos síntomas? Dolor articular:.....Cefalea:.....Nauseas:.....Vómitos:.....Fiebre:.....</p> <p>¿Presenta Angioedema o Hinchazón? SI NO Dónde: Párpados..... Labios:..... Lengua:..... Otros:.....</p> <p>¿Se asocia alguna de las siguientes situaciones? Frio:..... Calor:.....Presión:.....Dermografismo:.....</p> <p>Se relaciona con:</p> <table> <tr> <td>Administración de Antinflamatorios</td> <td>SI</td> <td>NO</td> <td>¿Cuál?.....</td> </tr> <tr> <td>Cremas, jabones, perfumes</td> <td>SI</td> <td>NO</td> <td>¿Cuáles?.....</td> </tr> <tr> <td>Hábito de fumar</td> <td>SI</td> <td>NO</td> <td>Nº Cigarrillos/día:.....</td> </tr> <tr> <td>Ciclo menstrual (mujer)</td> <td>SI</td> <td>NO</td> <td>Etapas del ciclo:.....</td> </tr> </table> <p>En que trabaja:..... ¿Tiene alguna relación? SI NO Tiene alguna afición: SI NO ¿Cuál/cuales?.....</p> <p>Antecedentes familiares de Urticaria: SI NO Antecedentes familiares de alergia: SI NO</p>			Administración de Antinflamatorios	SI	NO	¿Cuál?.....	Cremas, jabones, perfumes	SI	NO	¿Cuáles?.....	Hábito de fumar	SI	NO	Nº Cigarrillos/día:.....	Ciclo menstrual (mujer)	SI	NO	Etapas del ciclo:.....
Administración de Antinflamatorios	SI	NO	¿Cuál?.....															
Cremas, jabones, perfumes	SI	NO	¿Cuáles?.....															
Hábito de fumar	SI	NO	Nº Cigarrillos/día:.....															
Ciclo menstrual (mujer)	SI	NO	Etapas del ciclo:.....															

Anexo 5.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE UCE (URTICARIA CRONICA ESPONTANEA)		Código
Iniciales	Edad:	UCE
SIP:	Sexo: V:___ M:___	UCE_____
<p>Antecedentes Personales de Alergia: SI NO</p> <p>¿Cuáles? Respiratorias..... Alimentarias:..... Farmacológicas..... Cutáneas.....</p> <p>Especificar:.....</p>		
<p>Antecedentes Personales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades Tiroideas SI NO Cual:..... • Lupus Eritematoso sistémico SI NO • Artritis Reumatoide SI NO • Fibromialgia SI NO • Diabetes Mellitus SI NO Cual:..... • Celiaquía SI NO • Síndrome de Sjogren SI NO • Enfermedades psiquiátricas SI NO Cual:..... • Otros:..... 		
<p>Evaluación de la calidad de vida CU-LQ2:</p> <p>Cuestionario Calidad de vida InicialPTOS.</p> <p>Cuestionario Calidad de vida con AntiH1 *2PTOS.</p> <p>Cuestionario Calidad de vida con AntiH1 *4PTOS.</p> <p>Cuestionario Calidad de vida con OmalizumabPTOS.</p>		
<p>Evaluación de la Actividad Urticaria (Severidad):</p> <p>UAS InicialPTOS. UAS7 InicialPTOS.</p> <p>UAS con AntiH1 *2PTOS. UAS 7 con AntiH1 *2 PTOS.</p> <p>UAS con AntiH1 *4PTOS. UAS7 con AntiH1 *4PTOS.</p> <p>UAS con OmalizumabPTOS. UAS7 con OmalizumabPTOS.</p>		
<p>Evaluación IgE Total</p> <p>Primera Determinación:.....</p> <p>Determinación final:</p>		

Anexo 5.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE UCE (URTICARIA CRONICA ESPONTANEA)		Código
Iniciales	Edad:	UCE
SIP:	Sexo: V:___ M:___	UCE_____
<p>RESULTADOS</p> <p>Pruebas cutáneas con Inhalantes:</p> <p>Pruebas cutáneas con alimentos más frecuentes (frutas, frutos secos, mariscos, gliadina):</p> <p>Otras Baterías Pruebas Cutáneas:</p> <p>.....</p> <p>Prueba de provocación específica:.....</p> <p>Biopsia Cutánea:</p> <p>.....</p> <p>Pruebas suero Autólogo Inicial: Positiva.....Negativa.....</p> <p>Pruebas suero Autólogo final: Positiva.....Negativa.....</p>		

LABORATORIO

	HB	HTO	Plaquetas	Dímero D	VSG
Inicial					
Control					
	C3	C4	C1q	C1 INH	CH50
Inicial					
control					
	TSH	T3	T4	AntiTPO	AntiTG
Inicial					
control					
	ANA	FR		IgE Total	Anisakis
Inicial					
control					
	Proteinograma	Crioglobulinas			
inicial					
control					
	VHB	VHC	Parásitos	PCR	
inicial					
control					
	Helicobacter				
Inicial					3

Anexo 6.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN LA URTICARIA CRÓNICA

Urticaria Física

- Prueba de provocación específica.
- A frigore: crioglobulinas y serología sífilis.
- Presión: VSG, Leucocitos.
- Solar: serología Lupus eritematosos sistémico, porfirias.

Urticaria Vasculitis

- Biopsia cutánea.
- VSG, CH50, C1q, C3, C4.
- Paraproteinemia.

Angioedema

- C4, C1 q esterasa inhibidor, CH50

Urticaria crónica no física “espontánea”

- Parásitos en heces.
- Virus hepatitis B y C.
- Hemograma.
- Bioquímica general
- IgE Total. IgE Anisakis
- Función tiroideas: TSH, T3, T4.
- Anticuerpos antitiroideos: Antiperoxidasa (AntiTPO), Antitiroglobulina (AntiTG).
- VSG, Anticuerpos antinucleares (ANA), Factor reumatoide (FR). PCR
- Prueba de suero autólogo.
- Prueba del aliento para descartar Helicobacter pylori.
- Biopsia cutánea.
- Pruebas cutáneas con Inhalantes y alimentos más frecuentes (frutas, frutos secos, mariscos, gliadina).

Anexo 7. Cuestionario Puntaje de actividad de la urticaria UAS/UAS7

UAS URTICARIA ACTIVITY SCORE

Por favor, a continuación lea la información explicativa que se presenta en el siguiente cuadro. Esta información le permitirá cumplimentar correctamente el cuestionario que se presenta en el reverso de la página.

INSTRUCCIONES

Puntuación	Nº de Ronchas (Habones) en las últimas 24h	Detalles	Puntuación	Intensidad Prurito en las últimas 24h	Detalles
0	Ninguno	Ninguno	0	Ninguno	Ninguno
1	Leve	< 20 ronchas	1	Leve	Prurito presente pero sin resultar irritante o molesto
2	Moderado	20-50 ronchas	2	Moderado	Prurito molesto pero sin interferir con mis actividades diarias o con mi sueño
3	Intenso	> 50 ronchas	3	Intenso	Prurito severo, suficientemente molesto como para interferir en mis actividades diarias y mi sueño

PUNTUACIÓN MÍNIMA POSIBLE: 0

PUNTUACIÓN MÁXIMA POSIBLE: 42

En las 4 semanas previas a la visita a su médico, deberá indicar de forma diaria la puntuación correspondiente al número de ronchas e intensidad de prurito (picor).

El resultado final del cuestionario se compone de la puntuación total de estas 4 semanas.

Anexo 7. Cuestionario Puntaje de actividad de la urticaria UAS /UAS7

A CUMPLIMENTAR EN LOS DÍAS PREVIOS A LA VISITA

DÍA	Días de la SEMANA 1							Días de la SEMANA 2							Días de la SEMANA 3							Días de la SEMANA 4							Suma puntuación del día	Suma puntuación semanal																											
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7																													
Nº RONCHAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																			
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2																			
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3																			
PRURITO O PICOR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																			
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																			
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2																		
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3																		
	Suma puntuación del día							Suma puntuación del día							Suma puntuación del día							Suma puntuación del día							Suma puntuación del día																												
	Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal							Suma puntuación semanal																												

Anexo 8

Cuestionario de calidad de vida para pacientes con urticaria crónica: CU-Q₂oL



Fecha:

Nombre:

Hombre Mujer Fecha de nacimiento:

Durante los últimos 15 días, ¿cuánto le han molestado los siguientes síntomas?

		Para nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
1	Prurito	0	1	2	3	4
2	Ronchas	0	1	2	3	4
3	Hinchazón en los ojos	0	1	2	3	4
4	Hinchazón en los labios	0	1	2	3	4

Durante los últimos 15 días, indique si la urticaria le ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida cotidiana

		Para nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
5	Trabajo	0	1	2	3	4
6	Actividad física	0	1	2	3	4
7	Sueño	0	1	2	3	4
8	Tiempo libre	0	1	2	3	4
9	Relaciones sociales	0	1	2	3	4
10	Alimentación	0	1	2	3	4

Anexo 8.



Cuestionario de calidad de vida para pacientes con urticaria crónica: CU-Q2oL

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (referidos a los últimos 15 días)

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
11 ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?	0	1	2	3	4
12 ¿Se despierta durante la noche?	0	1	2	3	4
13 ¿Durante el día está cansado porque de noche no descansa bien?	0	1	2	3	4
14 ¿Tiene dificultad para concentrarse?	0	1	2	3	4
15 ¿Se siente nervioso?	0	1	2	3	4
16 ¿Se siente bajo de moral?	0	1	2	3	4
17 ¿Tiene que limitarse al elegir los alimentos?	0	1	2	3	4
18 ¿Le avergüenzan los signos que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?	0	1	2	3	4
19 ¿Le avergüenza frecuentar locales públicos?	0	1	2	3	4
20 ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo perfumes, cremas, lociones de baño, maquillaje)?	0	1	2	3	4
21 ¿Se siente condicionado en la elección de su ropa?	0	1	2	3	4
22 ¿Limita su actividad deportiva debido a la urticaria?	0	1	2	3	4
23 ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que toma para la urticaria?	0	1	2	3	4

CONCLUSIONES (a rellenar por el médico):

Anexo 9

 HOSPITAL DEL VINALOPÓ	 GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT
SERVICIO DE ALERGOLOGÍA	
Hoja de consentimiento informado para la utilización de datos personales, datos clínicos, con la finalidad de investigación biomédica y epidemiológica	

Estimada Sra. /Sr.:

Como usted sabe, en la mayoría de hospitales, y en particular en el Hospital Universitario del Vinalopó, además de la labor asistencial, se realiza investigación biomédica. Esta investigación requiere recoger datos de los pacientes para analizarlos y obtener conclusiones que nos permitan progresar y puedan ser útiles para futuros pacientes.

De acuerdo con las normas bioéticas y la legislación vigente, solicitamos su autorización para que, en el caso que se considere oportuno, participe en el Proyecto de investigación: **“Determinar la correlación de la urticaria crónica y marcadores de autoinmunidad, en los pacientes con diagnóstico de Urticaria Crónica que acuden a la consulta externa del Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó”**.

Usted podrá libremente acceder o no a participar en el estudio propuesto, así como dar las instrucciones precisas para que podamos contactar o no con usted para estudios posteriores, incluida la eliminación completa de los datos de contacto para que no podamos contactar con usted en el futuro. Usted tiene derecho a que se borren todos los datos que usted nos proporcione referentes a la investigación propuesta si así nos lo comunica por la vía que se diseñe a este fin, y que se le comunicará y explicará convenientemente.

A continuación, y de acuerdo con lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, le solicitamos que lea detenidamente esta hoja de consentimiento.

Finalidad de la investigación: Obtener datos no presenciales en relación a diferentes aspectos de su proceso o áreas afines. Los datos obtenidos serán utilizados estrictamente para investigación, lo cual permitirá progresar en su conocimiento.

Gestión y almacenamiento de la Información: Este material pasará a formar parte de una base de datos electrónica gestionada por el Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó, Elche. Esta base de datos guarda información asociada en las condiciones de calidad y seguridad, de acuerdo con la legislación vigente.

La investigación se realizará en las instalaciones de la institución y de aquellas otras instituciones de investigación colaboradoras o que lo soliciten oficialmente. Cualquier estudio para el que se solicite la utilización de estos datos deberá disponer siempre de la aprobación del Servicio de Alergología y del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Universitario del Vinalopó. Este Comité vela para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales.

Protección de datos y confidencialidad

Los datos personales que se recojan serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. La identificación es sometida a un proceso de codificación. Únicamente el personal autorizado puede relacionar su identidad con los citados códigos, mientras que los investigadores no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus datos podrán ser publicados en revistas científicas, su identidad no será facilitada. De este modo, queda garantizada la confidencialidad de sus datos personales. La información obtenida pasará a formar parte de los ficheros del Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó. Dichos datos serán tratados y cedidos con la única y exclusiva finalidad de llevar a cabo la investigación biomédica descrita en este documento. Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, así como obtener información sobre el uso de sus datos dirigiéndose a:

- Unidad de Atención al Paciente
- Hospital Universitario del Vinalopó
- Tónico Sansano Mora, 14, 03293 Elche. Alicante
- Teléfono: 966 67 98 00
- Web: www.vinaloposalud.com

Carácter altruista de la donación: La cesión de sus datos es gratuita. Ello supone que no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica. Tampoco obtendrá ningún beneficio económico por su participación en los estudios de investigación. Todos nos beneficiamos de los resultados de la investigación facilitada por la colaboración de pacientes anteriores.

Información sobre los resultados de la investigación: En caso de que usted lo solicite, Servicio de Alergología Vinalopó podrá proporcionarle información acerca del estudio de investigación donde han sido utilizados sus datos y los resultados de dichas investigaciones.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de su familia, el CEI del Hospital del Vinalopó habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información, así como aconsejarle la conveniencia de transmitir esta información a sus familiares en caso necesario. A efectos de un eventual contacto se utilizarán los datos que figuren en su historial clínico. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizados sus datos.

Revocación del consentimiento

Si usted decide firmar este consentimiento, podrá también revocarlo libremente. Si en un futuro quisiera hacerlo, sus datos asociados serán retirados de los ficheros correspondientes. Los efectos de esta revocación no se extenderán a la investigación anterior que ya se haya llevado a cabo. Para la revocación de su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Departamento de Atención al Paciente o por la vía diseñada específicamente a este fin en el caso que se le proporcione en el momento de contactar con usted o iniciar el estudio.



Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico o con el Departamento de Atención al paciente, que le podrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración. Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó

LUGAR PARA PEGAR LA ETIQUETA CON LA FILIACIÓN DEL PACIENTE

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado y resuelto cualquier duda que pudiese tener, y decide colaborar con nosotros en los términos antes explicados, por favor firme a continuación el denominado **consentimiento informado en sentido afirmativo**:

El que suscribe, una vez leída la información adjunta en relación con el consentimiento informado para la recogida no presencial de datos para investigación, y tras haberlo comentado con el profesional sanitario responsable, autoriza al Servicio de Alergología del Hospital Universitario del Vinalopó a almacenar y utilizar científicamente tanto la información clínico-asistencial de su historial médico como los datos obtenidos fruto de cuestionarios presenciales, con la finalidad de llevar a cabo los proyectos de investigación epidemiológica y biomédica definidos en este documento, siempre que éstos cuenten con la aprobación preceptiva del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Vinalopó

Autoriza la comunicación de la información relevante derivada de la investigación:

SI NO

Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información:

SI NO

Elche a:..... de.....201

Firma del paciente

Firma del profesional autorizado
Hospital Hospital del Vinalopó

Sr./Sra
DNI:

Dr./Dra
Nº Colegiado:.....